



(19) Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11) Publication number:

0 381 414 B1

(17)

## EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

(46) Date of publication of patent specification: 22.06.94 (51) Int. Cl. 5: A61K 31/70, A61K 47/02  
(21) Application number: 90300897.7  
(22) Date of filing: 29.01.90

(54) Anti-ulcer composition.

<p>(52) Priority: 30.01.89 US 303871 (44) Date of publication of application: 08.08.90 Bulletin 90/32 (45) Publication of the grant of the patent: 22.06.94 Bulletin 94/25 (54) Designated Contracting States: <b>AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE</b> (56) References cited: EP-A- 0 107 209 EP-A- 0 136 100  Biological abstract nb: 85061174 STAHL-BERG M. et al: " Adsorption of bile acids by sucralfate antacids and cholestyramine in-vi &amp; CLIN.THER.9(6), 1987, 615-621.  Medline abstract nb: 84287225 MOCKEL W. et al: " Changes in the transmural electric potential difference in the region of stomach ulcer. Local effect of sucralfate, aluminium hydroxyde and magnesium trisilicate &amp; FORTSCHR.MED. Jul 12, 1984, 102 (25-26), p 70912.</p>	<p>(73) Proprietor: E.R. Squibb &amp; Sons, Inc. Lawrenceville-Princeton Road Princeton, N.J. 08540-4000(US)  (22) Inventor: Harwood, Richard J. 3219 Adams Drive Bensalem, PA 19020(US) Inventor: Foo, Luke T.H. 33 Pin Oak Road Skillman, NJ 08558(US) Inventor: Henry, Edward V. 1 Prospect Street Peapack, NJ 07977(US) Inventor: Rheingold, Jay L. 5 Stone Lane Marlboro, NJ 07746(US) Inventor: Sonk, Joseph S. 110 Kingsdale Avenue Cherry Hill, NJ 08003(US) Inventor: deGroof, Robert C. 145 Water Crest Drive Doylestown, PA 18901(US)  (21) Representative: Thomas, Roger Tamlyn et al D. Young &amp; Co. 21 New Fetter Lane London EC4A 1DA (GB)</p>
---	--

Note: Within nine months from the publication of the mention of the grant of the European patent, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to the European patent granted. Notice of opposition shall be filed in a written reasoned statement. It shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid (Art. 99(1) European patent convention).

EP 0 381 414 B1

Medline abstract Nb: 89392138 BORELLA L.E.  
et al: " Cytoprotective and antilulcer activi-  
ties of the antacid magaldrate in the & ARZ-  
NEIMITTELFORSCHUNG Jul. 1989, 39 (7) p  
786-9.

## Description

The present invention relates to an improved pharmaceutical composition for anti-ulcer agents, and is particularly concerned with such compositions for anti-ulcer agents which form an ulcer-adherent protective complex in acidic environments.

In accordance with the present invention a novel oral composition and the use thereof for the manufacture of a medicament for the treatment of ulcers and other gastrointestinal disorders is disclosed. The composition comprises an agent capable of forming an ulcer-adherent protective complex in an acid environment combined with one or more alkaline materials generally in an amount sufficient to substantially prevent the formation of such a complex in the mouth and adherence of such a complex to the *buccal mucosa*.

More specifically the invention provides a pharmaceutical composition in tablet form comprising a therapeutically effective amount of an agent capable of forming an ulcer-adherent protective complex in an acid environment, and one or more alkaline materials, wherein said agent is sucralfate and wherein said one or more alkaline materials are present in an amount sufficient to provide between 0.5 and 10 milliequivalents of acid neutralizing capacity per tablet.

The present invention provides an improved composition for ulcer curative/ulcer therapy agents capable of forming an ulcer-adherent protective complex, in particular sucralfate. Sucralfate, an aluminum salt of sucrose sulfate ester, is an excellent duodenal ulcer curative agent. Although sucralfate has negligible acid neutralizing capacity, its anti-ulcer activity is apparently the result of the formation of an ulcer-adherent complex that covers the ulcer site and protects it from further attack by acid, pepsin and bile salts. This complex is a gummy, gel-like bioadhesive which forms in acidic environments, e.g., the stomach, and which binds bile salts and inhibits pepsin activity in gastric juices. The complex actually favors adherence to ulcerated or inflamed mucosa.

In a preferred embodiment, the composition of the present invention is in the form of a chewable tablet. The present composition in chewable tablet form is not of a gritty, uncomfortable consistency but rather is of a soft, freely flowing powder when broken up by chewing. This renders the present chewable composition easy to swallow and provides adherence of the preparation to inflammatory sites caused by regurgitational esophagitis, as well as to the duodenal ulcer sites, ulcer sites in the stomach and other ulcer sites. Therefore, the compositions of the present invention, especially the chewable tablet formulation, is useful in the treatment of stomach ulcers, duodenal ulcers, regurgitational esophagitis, hiatal hernia, and symptoms of upset stomach or dyspepsia, e.g., indigestion, "acid stomach", "sour stomach", "full stomach", heartburns and "burning".

A potential disadvantage with taking an agent such as sucralfate by mouth is premature formation of the gummy complex in the mouth. Although the mouth is generally pH neutral, this premature gumming and adherence of the complex to the *buccal mucosa* can take place when the pH of the mouth is slightly acidic and/or when the mouth is ulcerated. This problem is potentially more prevalent in a chewable formulation. Since sucralfate forms the ulcer-adherent complex in an acidic environment, formulating sucralfate with alkaline materials might be expected to deter the formation of this gummy bioadhesive substance at the ulcer sites to be treated. Surprisingly, however, it has been found that combining such an anti-ulcer agent with one or more alkaline materials can provide a composition which will not prematurely "gum" or "gel" in the mouth, but which still provides highly effective anti-ulcer activity. This is so even with the chewable tablet formulation of the present invention.

As stated above, the one or more alkaline materials are generally present in an amount sufficient to substantially prevent premature formation of the ulcer-adherent complex. The amount used for sucralfate compositions is between 0.5 and 10 milliequivalents of acid neutralizing capacity. Acid neutralizing capacity as used herein is determined by the "acid neutralizing capacity test" outlined in 21 C.F.R. 331.26. The most preferred amount for the one or more alkaline materials with sucralfate has been found to exist when the range of acid neutralizing capacity is greater than 0.5 and less than 5 milliequivalents.

The alkaline materials for use in the present invention can be any convenient pharmaceutically acceptable substances and are preferably selected from magnesium hydroxide, aluminum hydroxide, sodium bicarbonate, magaldrate, calcium carbonate, hydrotalcite, dihydroxy aluminum sodium carbonate, magnesium oxide, magnesium trisilicate and combinations thereof. Most preferred is magnesium hydroxide.

In addition to the anti-ulcer agent and alkaline materials, the composition of the present invention may further comprise one or more ingredients from each of the following categories:

- a) sugars
- b) sweeteners
- c) natural and artificial flavors

- d) flavor enhancers
- e) diluents
- f) diluent/sweetness enhancers
- g) lubricants
- h) preservatives.

5 For example, in one embodiment the composition of the present invention comprises up to 30 percent by weight each of one or more diluent/sweetness enhancers provided that the total diluent/sweetness enhancers do not exceed 60 percent by weight of the composition; up to 50 percent by weight of one or more sugars; up to 10 percent by weight of one or more artificial or natural flavors; up to 5 percent by weight of one or more sweeteners; up to 5 percent by weight of one or more lubricants; sucralfate and the one or more alkaline materials.

10 The diluent/sweetness enhancers can be of any such material known in the art, e.g., mannitol, sorbitol, xylitol, aspartame, lycasin, glycerin or ammoniated glycyrrhizin.

15 Likewise, any of the various sugars, flavors, sweeteners, flavor enhancers, diluents and preservatives known in the art of oral pharmaceutical compositions, especially chewable tablets, may be employed:

20 Similarly any convenient lubricants may be utilized, e.g., magnesium stearate, stearic acid, talc, calcium stearate, sodium stearate, sterotex, sodium stearyl fumarate, stearowet or carbowax.

The compositions of the present invention should contain a pharmaceutically effective amount of the complex forming anti-ulcer agent and may typically include 500 mg to 1 g of sucralfate in a tablet form.

25 A preferred chewable tablet formulation in accordance with the present invention comprises sucralfate; an amount of alkaline materials, e.g., magnesium hydroxide, to provide between 0.5 and 5 milliequivalents of acid neutralizing capacity; between 10 and 20 percent by weight of a first diluent/sweetness enhancer such as sorbitol; between 10 and 20 percent by weight of a second diluent/sweetness enhancer such as mannitol; between 20 and 30 percent by weight of sugar; between about 0.1 and 1.5 percent by weight of a flavor; less than 1 percent by weight of a sweetener (e.g. Magnasweet 165 available from MacAndrews and Forbes Co.); and between 1 and 2 percent by weight of a lubricant such as magnesium stearate.

30 The compositions of the present invention, whether as tablets for swallowing whole or chewable tablets, can be prepared as is known in the art. For example, using standard equipment known in the art, the sucralfate and one or more alkaline materials can be blended with a portion, for example 25 percent by weight, of the desired lubricant until uniform. The so-formed mixture can thereafter be compacted to the desired density followed by screening of the so-compacted material. After milling of this material, the sugars, sweeteners, flavors and diluent/sweetness enhancers can be added thereto and blended until a uniform mixture results. Finally, the balance of the lubricant can be blended into the mixture. Tabletting can be accomplished using known techniques.

35 The present invention will now be further described by the following example.

#### EXAMPLE

##### Sucralfate Chewable Tablet

40 A sucralfate chewable tablet was prepared from the ingredients below using the methodology which follows:

45

50

55

Ingredient	Mg/Tablet
Sugar, Baker's Special Crystalline	338.0
Sucralfate	500.0
Artificial Creme de Vanilla (flavoring; #11489, Food Materials Corp.)	2.0
Natural & Artificial Orange Flavor (flavoring; #23330, Food Materials Corp.)	2.0
Magnasweet 165 (sweetener)	2.6
Mannitol USP (diluent/sweetness enhancer)	200.0
Sorbitol NF (diluent/sweetness enhancer)	200.0
Magnesium Hydroxide USP (alkaline material) (about 1.72 milliequivalents of acid neutralizing capacity)	50.0
Magnesium Stearate NF (lubricant)	18.0
	1312.6 mg

The sucralfate and magnesium hydroxide were blended with 25 percent of the total amount of magnesium stearate to be added until a uniform mixture resulted. This blend was compacted, screened and milled. The milled material was thereafter blended with the mannitol, sorbitol, sugar, flavors and magnasweet until uniform. The remainder of the magnesium stearate was screened in and this mixture was again blended until uniform.

The so-formed mixture was thereafter compressed into tablets.

**Claims**

Claims for the following Contracting States : AT, BE, CH, DE, DK, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

1. A pharmaceutical composition in tablet form comprising a therapeutically effective amount of an agent capable of forming an ulcer-adherent protective complex in an acid environment, and one or more alkaline materials, wherein said agent is sucralfate and wherein said one or more alkaline materials are present in an amount sufficient to provide between 0.5 and 10 milliequivalents of acid neutralizing capacity per tablet.
2. The pharmaceutical composition of claim 1 wherein said one or more alkaline materials are present in an amount sufficient to provide acid neutralizing capacity in the range greater than 0.5 and less than 5 milliequivalents.
3. The pharmaceutical composition of claim 1 or 2 wherein said one or more alkaline materials are selected from magnesium hydroxide, aluminum hydroxide, sodium bicarbonate, megaldrate, calcium carbonate, hydrotalcite, dihydroxy aluminum sodium carbonate, magnesium oxide and magnesium trisilicate.
4. The pharmaceutical composition of any preceding claim, which is a chewable tablet formulation and said agent and said one or more alkaline materials are in a pharmaceutically acceptable carrier comprising one or more ingredients selected from sugar, sweeteners, natural and artificial flavors, flavor enhancers, diluents, diluent/sweetness enhancers, lubricants and preservatives.
5. The chewable tablet formulation of claim 4 comprising up to 30 percent by weight each of one or more diluent/sweetness enhancers provided that the total diluent/sweetness enhancers are not more than 60 percent by weight of said formulation; up to 50 percent by weight of one or more sugars; up to 10 percent by weight of one or more artificial and natural flavors; up to 5 percent by weight of one or more sweeteners; and, up to 5 percent by weight of one or more lubricants.
6. The chewable tablet formulation of claim 5 wherein said one or more diluent/sweetness enhancers are selected from mannitol, sorbitol, xylitol, aspartame, lycasin, glycerin and ammoniated glycyrrhizin.
7. The chewable tablet formulation of claim 5 or 6 wherein said one or more lubricants are selected from magnesium stearate, stearic acid, talc, calcium stearate, sodium stearate, sterotex, sodium stearyl fumarate, stearowet and carbowax.

8. A chewable tablet formulation comprising a therapeutically effective amount of sucralfate; one or more alkaline materials in a total amount sufficient to provide between 0.5 and 10 milliequivalents of acid neutralizing capacity; between 10 and 20 percent by weight of sorbitol; between 10 and 20 percent by weight of mannitol; between 20 and 30 percent by weight of sugar; between 0.1 and 1.5 percent by weight of natural and artificial flavors; less than 1 percent by weight of sweeteners; and between 1 and 2 percent by weight of lubricants.

9. The chewable tablet formulation of claim 8 wherein said one or more alkaline materials are present in an amount sufficient to provide acid neutralizing capacity in the range greater than 0.5 and less than 5 milliequivalents.

10. The chewable tablet formulation of claim 8 or 9 wherein said one or more alkaline materials are selected from magnesium hydroxide, aluminum hydroxide, sodium bicarbonate, magaldrate, calcium carbonate, hydrotalcite, dihydroxy aluminum sodium carbonate, magnesium oxide and magnesium trisilicate.

11. The chewable tablet formulation of claim 10 wherein said alkaline material is magnesium hydroxide

12. A pharmaceutical composition or chewable tablet formulation according to any one of claims 1-11 for the treatment of stomach ulcers, duodenal ulcers or regurgitational esophagitis.

13. Use of a pharmaceutical composition or chewable tablet formulation according to any one of claims 1-11 for the manufacture of a medicament for the treatment of stomach ulcers, duodenal ulcers or regurgitational esophagitis.

14. Use of a pharmaceutical composition or chewable tablet formulation according to any one of claims 1-11 for the manufacture of a medicament for the treatment of symptoms of upset stomach or dyspepsia.

15. Use of a pharmaceutical composition or chewable tablet formulation according to any one of claims 1-11 for the manufacture of a medicament for the treatment of hiatal hernia.

16. A process for preparing a pharmaceutical composition in tablet form comprising a therapeutically effective amount of an agent capable of forming an ulcer-adherent protective complex in an acid environment, and one or more alkaline materials in a total amount sufficient to substantially prevent formation of said complex in the area of the mouth and adherence of said complex to the buccal mucosa, wherein said agent is sucralfate, wherein said one or more alkaline materials are present in an amount sufficient to provide between 0.5 and 10 milliequivalents of acid neutralizing capacity per tablet, and wherein said process comprises mixing said agent capable of forming an ulcer-adherent protective complex with one or more alkaline materials.

17. The process of claim 16 wherein said composition is according to any one of claims 2-12.

**Claims for the following Contracting States : ES, GR**

1. A process for preparing a pharmaceutical composition in tablet form comprising a therapeutically effective amount of an agent capable of forming an ulcer-adherent protective complex in an acid environment, and one or more alkaline materials, wherein said agent is sucralfate, wherein said one or more alkaline materials are present in an amount sufficient to provide between 0.5 and 10 milliequivalents of acid neutralizing capacity per tablet, and wherein said process comprises mixing said agent capable of forming an ulcer-adherent protective complex with one or more alkaline materials.

2. The process of claim 1 wherein said one or more alkaline materials are present in an amount sufficient to provide acid neutralizing capacity in the range greater than 0.5 and less than 5 milliequivalents.

3. The process of claim 1 or 2 wherein said one or more alkaline materials are selected from magnesium hydroxide, aluminum hydroxide, sodium bicarbonate, magaldrate, calcium carbonate, hydrotalcite, dihydroxy aluminum sodium carbonate, magnesium oxide and magnesium trisilicate.

4. The process of any preceding claim, wherein the composition is a chewable tablet formulation and said agent and said one or more alkaline materials are in a pharmaceutically acceptable carrier comprising one or more ingredients selected from sugar, sweeteners, natural and artificial flavors, flavor enhancers, diluents, diluent/sweetness enhancers, lubricants and preservatives.
5. The process of claim 4 comprising up to 30 percent by weight each of one or more diluent/sweetness enhancers provided that the total diluent/sweetness enhancers are not more than 60 percent by weight of said formulation; up to 50 percent by weight of one or more sugars; up to 10 percent by weight of one or more artificial and natural flavors; up to 5 percent by weight of one or more sweeteners; and, up to 5 percent by weight of one or more lubricants.
10. The process of claim 5 wherein said one or more diluent/sweetness enhancers are selected from mannitol, sorbitol, xylitol, aspartame, lysine, glycerin and ammoniated glycyrrhizin.
15. The process of claim 5 or 6 wherein said one or more lubricants are selected from magnesium stearate, stearic acid, talc, calcium stearate, sodium stearate, sterotex, sodium stearyl fumarate, stearowet and carbowax.
20. A process for preparing a chewable tablet formulation comprising a therapeutically effective amount of sucralose; one or more alkaline materials in a total amount sufficient to provide between 0.5 and 10 milliequivalents of acid neutralizing capacity; between 10 and 20 percent by weight of sorbitol; between 10 and 20 percent by weight of mannitol; between 20 and 30 percent by weight of sugar; between 0.1 and 1.5 percent by weight of natural and artificial flavors; less than about 1 percent by weight of sweeteners; and between 1 and 2 percent by weight of lubricants, characterised by mixing said sucralose, said one or more alkaline materials and the other specified ingredients.
25. The process of claim 8 wherein said one or more alkaline materials are present in an amount sufficient to provide acid neutralizing capacity in the range greater than 0.5 and less than 5 milliequivalents.
30. 10. The process of claim 8 or 9 wherein said one or more alkaline materials are selected from magnesium hydroxide, aluminum hydroxide, sodium bicarbonate, magaldrate, calcium carbonate, hydrotalcite, dihydroxy aluminum sodium carbonate, magnesium oxide and magnesium trisilicate.
35. 11. The process of claim 10 wherein said alkaline material is magnesium hydroxide.

**35 Patentansprüche**

**Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten : AT, BE, CH, DE, DK, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE**

1. Arzneimittel in Tablettenform, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge eines in saurer Umgebung zur Bildung eines an einem Geschwür haltenden Schutzkomplexes fähigen Wirkstoffs, ein oder mehrere basische Substanzen, wobei der Wirkstoff Sukralose ist, und in dem die eine oder die mehreren basischen Substanzen in ausreichender Menge vorhanden sind, um zwischen 0,5 und 10 Milliequivalennten Säureneutralisationskapazität pro Tablette bereitzustellen.
40. 2. Arzneimittel nach Anspruch 1, in dem die eine oder die mehreren basischen Substanzen in einer ausreichenden Menge vorhanden sind, um eine Säureneutralisationskapazität bereitzustellen, die größer als 0,5 und kleiner als 5 Milliequivalente ist.
45. 3. Arzneimittel nach Anspruch 1 oder 2, in dem die eine oder die mehreren basischen Substanzen aus Magnesiumhydroxid, Aluminiumhydroxid, Natriumhydrogencarbonat, Magaldrat, Calciumcarbonat, Hydrotalcit, Dihydroxyaluminumnatriumcarbonat, Magnesiumoxid, und Magnesiumtrisilikat ausgewählt sind.
50. 4. Arzneimittel nach einem der vorstehenden Ansprüche, das eine Kautablettenzubereitung ist, und in dem der Wirkstoff und die eine oder die mehreren basischen Substanzen in einem pharmazeutisch verträglichen Träger vorliegen, der ein oder mehrere Bestandteile, ausgewählt aus Zucker, Süßstoffen, natürlichen und künstlichen Geschmacksstoffen, Geschmacksverstärkern, Verdünnungsmitteln, Verdünnungs/Süßkraftverstärkern, Gleitmitteln und Konservierungssstoffen, umfaßt.

5. Kautablettenzubereitung nach Anspruch 4, umfassend bis zu 30 Gew.-% von jeweils einem oder mehreren Verdünnungs/Süßkraftverstärkern, mit der Maßgabe, daß die gesamten Verdünnungs/Süßkraftverstärker nicht mehr als 80 Gew.-% der Zubereitung ausmachen, bis zu 50 Gew.-% ein oder mehrerer Zucker, bis zu 10 Gew.-% eines oder mehrerer künstlicher und natürlicher Geschmacksstoffe, bis zu 5 Gew.-% eines oder mehrerer Süßstoffe und bis zu 5 Gew.-% eines oder mehrerer Gleitmittel.
10. Kautablettenzubereitung nach Anspruch 5, in dem der eine oder die mehreren Verdünnungs/Süßkraftverstärker aus Mannit, Sorbit, Xylit, Aspartame, Lycasin, Glycerin und Glycyrrhizinammin ausgewählt sind.
15. Kautablettenzubereitung nach Anspruch 5 oder 6, in dem das eine oder die mehreren Gleitmittel aus Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talcum, Calciumstearat, Natriumstearat, Sterotex, Natriumstearylfumarat, Stearowet und Carbowachs ausgewählt sind.
20. Kautablettenzubereitung, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge Sukralfat, ein oder mehrere basische Substanzen in einer ausreichenden Gesamtmenge, um zwischen 0,5 und 10 Milliäquivalenten Säureneutralisationskapazität bereitzustellen, zwischen 10 und 20 Gew.-% Sorbit, zwischen 10 und 20 Gew.-% Mannit, zwischen 20 und 30 Gew.-% Zucker, zwischen 0,1 und 1,5 Gew.-% natürliche und künstliche Geschmacksstoffe, weniger als 1 Gew.-% Süßstoffe und zwischen 1 und 2 Gew.-% Gleitmittel.
25. Kautablettenzubereitung nach Anspruch 8, in der die eine oder die mehreren basischen Substanzen in einer ausreichenden Menge vorhanden sind, um eine Säureneutralisationskapazität im Bereich von größer als 0,5 und kleiner als 5 Milliäquivalenten bereitzustellen.
30. Kautablettenzubereitung nach Anspruch 8 oder 9, in der die eine oder die mehreren basischen Substanzen aus Magnesiumhydroxid, Aluminiumhydroxid, Natriumhydrogencarbonat, Megaldrat, Calciumcarbonat, Hydrotalcit, Dihydroxyaluminiumnatriumcarbonat, Magnesiumoxid und Magnesiumtrisilikat ausgewählt sind.
35. Kautablettenzubereitung nach Anspruch 10, in der die basische Substanz Magnesiumhydroxid ist.
40. Verwendung eines Arzneimittels oder einer Kautablettenzubereitung nach einem der Ansprüche 1 - 11 zur Behandlung von Magengeschwüren, Zwölffingerdarmgeschwüren oder Rückflußösophagitis.
45. Verwendung eines Arzneimittels oder einer Kautablettenzubereitung nach einem der Ansprüche 1 - 11 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Magengeschwüren, Zwölffingerdarmgeschwüren oder Rückflußösophagitis.
50. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels in Tablettenform, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge eines in saurer Umgebung zur Bildung eines an einem Geschwür haftenden Schutzkomplexes fähigen Wirkstoffes und ein oder mehrere basische Substanzen in einer ausreichenden Gesamtmenge, um die Bildung des Komplexes im Mundbereich und die Haftung des Komplexes an der Mundschleimhaut zu verhindern, wobei der Wirkstoff Sukralfat ist, wobei die eine oder die mehreren basischen Substanzen in ausreichender Menge vorhanden sind, um zwischen 0,5 und 10 Milliäquivalenten Säureneutralisationskapazität pro Tablette bereitzustellen, und wobei das Verfahren das Mischen des zur Bildung eines an einem Geschwür haftenden Schutzkomplexes fähigen Wirkstoffes mit einer oder mehreren basischen Substanzen umfaßt.
55. Verfahren nach Anspruch 16, in dem die Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2 - 12 ist.

## Patentsprüche für folgende Vertragsstaaten: ES, GR

1. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels in Tablettform, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge eines in saurer Umgebung zur Bildung eines an einem Geschwür haftenden Schutzkomplexes fähigen Wirkstoffes und ein oder mehrere basische Substanzen, wobei der Wirkstoff Sukralfat ist, wobei die eine oder die mehreren basischen Substanzen in ausreichender Menge vorhanden sind, um zwischen 0,5 und 10 Milliäquivalenten Säureneutralisationskapazität pro Tablette bereitzustellen und wobei das Verfahren das Mischen des zur Bildung eines an einem Geschwür haftenden Schutzkomplexes fähigen Wirkstoffes mit einer oder mehreren basischen Substanzen umfaßt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, in dem die eine oder die mehreren basischen Substanzen in einer ausreichenden Menge vorhanden sind, um eine Säureneutralisationskapazität bereitzustellen, die größer als 0,5 und kleiner als 5 Milliäquivalente ist.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, in dem die eine oder die mehreren basischen Substanzen aus Magnesiumhydroxid, Aluminiumhydroxid, Natriumhydrogencarbonat, Magaldrat, Calciumcarbonat, Hydroxalit, Dihydroxyaluminiumnatriumcarbonat, Magnesiumoxid und Magnesiumtrisilikat ausgewählt sind.
4. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei die Zusammensetzung eine Kautablettenzubereitung ist, und der Wirkstoff und die eine oder die mehreren basischen Substanzen in einem pharmazeutisch verträglichen Träger vorliegen, der ein oder mehrere Bestandteile, ausgewählt aus Zucker, Süßstoffen, natürlichen und künstlichen Geschmacksstoffen, Geschmacksverstärkern, Verdünnungsmitteln, Verdünnungs/Süßkraftverstärkern, Gleitmitteln und Konservierungstoffen, umfaßt.
5. Verfahren nach Anspruch 4, umfassend bis zu 30 Gew.-% von jeweils einem oder mehreren Verdünnungs/Süßkraftverstärkern, mit der Maßgabe, daß die gesamten Verdünnungs/Süßkraftverstärker nicht mehr als 60 Gew.-% der Zubereitung ausmachen, bis zu 50 Gew.-% ein oder mehrerer Zucker, bis zu 10 Gew.-% eines oder mehrerer künstlicher und natürlicher Geschmacksstoffe, bis zu 5 Gew.-% eines oder mehrerer Süßstoffe und bis zu 5 Gew.-% eines oder mehrerer Gleitmittel.
6. Verfahren nach Anspruch 5, in dem der eine oder die mehreren Verdünnungs/Süßkraftverstärker aus Mannit, Sorbit, Xylit, Aspartame, Lycasin, Glycerin und Glycyrrhizinammin ausgewählt sind.
7. Verfahren nach Anspruch 5 oder 6, in dem das eine oder die mehreren Gleitmittel aus Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talcum, Calciumstearat, Natriumstearat, Sterotex, Natriumstearylumarat, Stearowet und Carbowachs ausgewählt sind.
8. Verfahren zur Herstellung einer Kautablettenzubereitung, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge Sukralfat, ein oder mehrere basische Substanzen in einer ausreichenden Gesamtmenge, um zwischen 0,5 und 10 Milliäquivalenten Säureneutralisationskapazität bereitzustellen, zwischen 10 und 20 Gew.-% Sorbit, zwischen 10 und 20 Gew.-% Mannit, zwischen 20 und 30 Gew.-% Zucker, zwischen 0,1 und 1,5 Gew.-% natürliche und künstliche Geschmacksstoffe, weniger als etwa 1 Gew.-% Süßstoffe und zwischen 1 und 2 Gew.-% Gleitmittel, gekennzeichnet durch Mischen von Sukralfat, einer oder mehreren basischen Substanzen und den anderen angegebenen Bestandteilen.
9. Verfahren nach Anspruch 8, in dem die eine oder die mehreren basischen Substanzen in einer ausreichenden Menge vorhanden sind, um eine Säureneutralisationskapazität im Bereich von größer als 0,5 und kleiner als 5 Milliäquivalenten bereitzustellen.
10. Verfahren nach Anspruch 8 oder 9, in dem die eine oder die mehreren basischen Substanzen aus Magnesiumhydroxid, Aluminiumhydroxid, Natriumhydrogencarbonat, Magaldrat, Calciumcarbonat, Hydroxalit, Dihydroxyaluminiumnatriumcarbonat, Magnesiumoxid und Magnesiumtrisilikat ausgewählt sind.
11. Verfahren nach Anspruch 10, in dem die basische Substanz Magnesiumhydroxid ist.

## Rendications

Rendications pour les Etats contractants suivants : AT, BE, CH, DE, DK, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

1. Composition pharmaceutique sous forme de comprimé, comprenant une quantité thérapeutiquement efficace d'un agent capable de former un complexe protecteur adhérant aux ulcères en milieu acide, et une ou plusieurs substances alcalines, dans laquelle ledit agent est le sucralfate et dans laquelle ladite ou lesdites substances alcalines sont présentes en quantité suffisante pour fournir entre 0,5 et 10 milliéquivalents de pouvoir neutralisant d'acide par comprimé.
2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, dans laquelle ladite ou lesdites substances alcalines sont présentes en quantité suffisante pour fournir un pouvoir neutralisant d'acide supérieur à 0,5 et inférieur à 5 milliéquivalents.
3. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle ladite ou lesdites substances alcalines sont choisies entre l'hydroxyde de magnésium, l'hydroxyde d'aluminium, le bicarbonate de sodium, le magaldrate, le carbonate de calcium, l'hydrotalcite, le dihydroxy carbonate d'aluminium et de sodium, l'oxyde de magnésium et le trisilicate de magnésium.
4. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, qui est une formule de comprimé à mâcher et dans laquelle ledit agent et ladite ou lesdites substances alcalines se trouvent dans un porteur pharmaceutiquement acceptable comprenant un ou plusieurs ingrédients choisis entre le sucre, des édulcorants, des saveurs naturelles et artificielles, des renforçateurs de saveur, des diluants, des renforçateurs de diluant et de goût sucré, des lubrifiants et des conservateurs.
5. Formule de comprimé à mâcher selon la revendication 4, comprenant jusqu'à 30 pour cent en poids d'un ou de chacun de plusieurs renforçateurs de diluant et de goût sucré, à condition que la quantité totale de renforçateurs de diluant et de goût sucré ne dépasse pas 60 pour cent du poids de ladite formule; jusqu'à 50 pour cent en poids d'un ou plusieurs sucres; jusqu'à 10 pour cent en poids d'une ou plusieurs saveurs artificielles et naturelles; jusqu'à 5 pour cent en poids d'un ou plusieurs édulcorants; et jusqu'à 5 pour cent en poids d'un ou plusieurs lubrifiants.
6. Formule de comprimé à mâcher selon la revendication 5, dans laquelle ledit ou lesdits renforçateurs de diluant et de goût sucré sont choisis entre le mannitol, le sorbitol, le xylitol, l'aspartame, la lysine, la glycérine et la glycyrrhizine ammoniée.
7. Formule de comprimé à mâcher selon la revendication 5 ou 6, dans laquelle ledit ou lesdits lubrifiants sont choisis entre le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le talc, le stéarate de calcium, le stéarate de sodium, le Sterotex, le stéaryl fumarate de sodium, le Stearowet et le Carbowax.
8. Formule de comprimé à mâcher comprenant: une quantité thérapeutiquement efficace de sucralfate; une ou plusieurs substances alcalines en quantité totale suffisante pour fournir entre 0,5 et 10 milliéquivalents de pouvoir neutralisant d'acide; entre 10 et 20 pour cent en poids de sorbitol; entre 10 et 20 pour cent en poids de mannitol; entre 20 et 30 pour cent en poids de sucre; entre 0,1 et 1,5 pour cent en poids de saveurs naturelles et artificielles; moins de 1 pour cent en poids d'édulcorants; et entre 1 et 2 pour cent en poids de lubrifiants.
9. Formule de comprimé à mâcher selon la revendication 8, dans laquelle ladite ou lesdites substances alcalines sont présentes en quantité suffisante pour fournir un pouvoir neutralisant d'acide supérieur à 0,5 et inférieur à 5 milliéquivalents.
10. Formule de comprimé à mâcher selon la revendication 8 ou 9, dans laquelle ladite ou lesdites substances alcalines sont choisies entre l'hydroxyde de magnésium, l'hydroxyde d'aluminium, le bicarbonate de sodium, le magaldrate, le carbonate de calcium, l'hydrotalcite, le dihydroxy carbonate d'aluminium et de sodium, l'oxyde de magnésium et le trisilicate de magnésium.
11. Formule de comprimé à mâcher selon la revendication 10, dans laquelle ladite substance alcaline est l'hydroxyde de magnésium.

12. Composition pharmaceutique ou formule de comprimé à mâcher selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, destinée au traitement des ulcères d'estomac, des ulcères duodénaux ou de l'oesophagite de régurgitation peptique.

5 13. Utilisation d'une composition pharmaceutique ou d'une formule de comprimé à mâcher selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des ulcères d'estomac, des ulcères duodénaux ou de l'oesophagite de régurgitation peptique.

10 14. Utilisation d'une composition pharmaceutique ou d'une formule de comprimé à mâcher selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des symptômes d'estomac dérangé ou de dyspepsie.

15 15. Utilisation d'une composition pharmaceutique ou d'une formule de comprimé à mâcher selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement de l'hernie hiatale.

20 16. Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique sous forme de comprimé comprenant une quantité thérapeutiquement efficace d'un agent capable de former un complexe protecteur adhérant aux ulcères en milieu acide, et une ou plusieurs substances alcalines en quantité totale suffisante pour empêcher en substance la formation dudit complexe dans la zone buccale et l'adhérence dudit complexe à la muqueuse buccale, dans lequel ladite ou lesdites substances alcalines sont présentes en quantité suffisante pour fournir entre 0,5 et 10 milliéquivalents de pouvoir neutralisant d'acide par comprimé, et dans lequel ledit procédé consiste à mélanger ledit agent capable de former un complexe protecteur adhérant aux ulcères avec une ou plusieurs substances alcalines.

25 17. Procédé selon la revendication 16, dans lequel ladite composition est conforme à l'une quelconque des revendications 2 à 12.

**Revendications pour les Etats contractants suivants : ES, GR**

30 1. Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique sous forme de comprimé, comprenant une quantité thérapeutiquement efficace d'un agent capable de former un complexe protecteur adhérant aux ulcères en milieu acide, et une ou plusieurs substances alcalines, dans lequel ledit agent est le sacrumate, dans lequel ladite ou lesdites substances alcalines sont présentes en quantité suffisante pour fournir entre 0,5 et 10 milliéquivalents de pouvoir neutralisant d'acide par comprimé, et dans lequel ledit procédé consiste à mélanger ledit agent capable de former un complexe protecteur adhérant aux ulcères avec une ou plusieurs substances alcalines.

35 2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel ladite ou lesdites substances alcalines sont présentes en quantité suffisante pour fournir un pouvoir neutralisant d'acide supérieur à 0,5 et inférieur à 5 milliéquivalents.

40 3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, dans lequel ladite ou lesdites substances alcalines sont choisies entre l'hydroxyde de magnésium, l'hydroxyde d'aluminium, le bicarbonate de sodium, le magaldrate, le carbonate de calcium, l'hydrotalcite, le dihydroxy carbonate d'aluminium et de sodium, l'oxyde de magnésium et le trisilicate de magnésium.

45 4. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel la composition est une formule de comprimé à mâcher et ledit agent et ladite ou lesdites substances alcalines se trouvent dans un porteur pharmaceutiquement acceptable comprenant un ou plusieurs ingrédients choisis entre le sucre, des édulcorants, des saveurs naturelles et artificielles, des renforçateurs de saveur, des diluants, des renforçateurs de diluant et de goût sucré, des lubrifiants et des conservateurs.

50 5. Procédé selon la revendication 4, comprenant jusqu'à 30 pour cent en poids d'un ou de chacun de plusieurs renforçateurs de diluant et de goût sucré, à condition que la quantité totale de renforçateurs de diluant et de goût sucré ne dépasse pas 60 pour cent du poids de ladite formule; jusqu'à 50 pour cent en poids d'un ou plusieurs sucre; jusqu'à 10 pour cent en poids d'une ou plusieurs saveurs artificielles et naturelles; jusqu'à 5 pour cent en poids d'un ou plusieurs édulcorants; et jusqu'à 5 pour

cent en poids d'un ou plusieurs lubrifiants.

6. Procédé selon la revendication 5, dans lequel le ou les renforateurs de ditiuant et de goût sucré sont choisis entre le mannitol, le sorbitol, le xylitol, l'aspartame, la lysine, la glycérine et la glycyrrhizine ammoniée.

5 7. Procédé selon la revendication 5 ou 6, dans lequel le ou les lubrifiants sont choisis entre le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le talc, le stéarate de calcium, le stéarate de sodium, le Sterotex, le stéaryl fumarate de sodium, le Stearowet et le Carbowax.

10 8. Procédé de préparation d'une formule de comprimé à mâcher comprenant: une quantité thérapeutiquement efficace de sucralfate; une ou plusieurs substances alcalines en quantité totale suffisante pour fournir entre 0,5 et 10 milliéquivalents de pouvoir neutralisant d'acide; entre 10 et 20 pour cent en poids de sorbitol; entre 10 et 20 pour cent en poids de mannitol; entre 20 et 30 pour cent en poids de sucre; entre 0,1 et 1,5 pour cent en poids de saveurs naturelles et artificielles; moins de 1 pour cent en poids d'éducorants; et entre 1 et 2 pour cent en poids de lubrifiants, caractérisé en ce qu'on mélange ledit sucralfate, ladite ou lesdites substances alcalines et les autres ingrédients spécifiés.

15 9. Procédé selon la revendication 8, dans lequel ladite ou lesdites substances alcalines sont présentes en quantité suffisante pour fournir un pouvoir neutralisant d'acide supérieur à 0,5 et inférieur à 5 milliéquivalents.

20 10. Procédé selon la revendication 8 ou 9, dans lequel ladite ou lesdites substances alcalines sont choisies entre l'hydroxyde de magnésium, l'hydroxyde d'aluminium, le bicarbonate de sodium, le magaldrate, le carbonate de calcium, l'hydrotalcite, le dihydroxy carbonate d'aluminium et de sodium, l'oxyde de magnésium et le trisulfate de magnésium.

25 11. Procédé selon la revendication 10, dans lequel ladite substance alcaline est l'hydroxyde de magnésium.

30

35

40

45

50

55